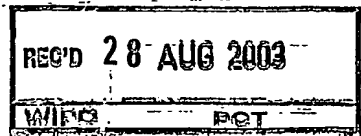


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 32 094.2

Anmeldetag:

15. Juli 2002

Anmelder/Inhaber:

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
mbH (GBF), Braunschweig/DE

Erstanmelder: Professor Dr. Gerhard Höfle,
Braunschweig/DE

Bezeichnung:

5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

15. Juli 2002/ch

Unser Zeichen: 13171
Neue Deutsche Patentanmeldung
Hoefle

5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone, bei denen es sich um 16-gliedrige cytotoxische Makrolide der Formel I mit einem Anwendungspotential in der Krebstherapie und bei der Behandlung anderer Zellwachstumsstörungen handelt.

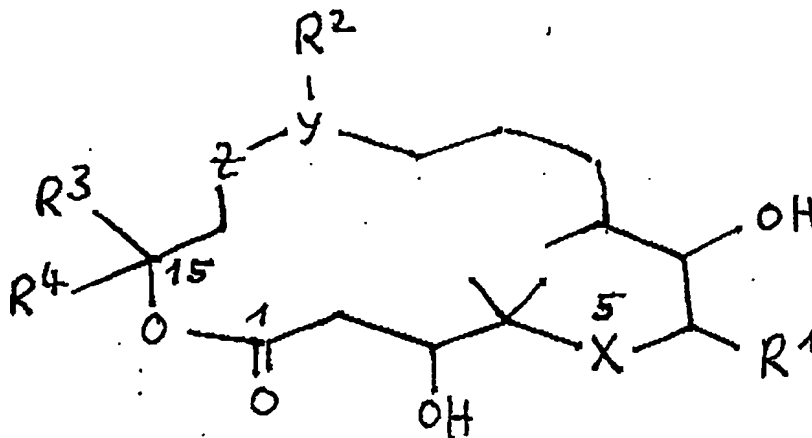
Epothilone sind bekannt. Sie sind zugänglich durch Fermentation des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (GBF), durch Semisynthese (GBF, BMS), durch Genetic Engineering und heterologe Expression (Kosan Biosciences),

durch Totalsynthese (Danishefsky, Nicolaou, Schinzer, Novartis, Schering).

Allen bisher bekannt gewordenen Epothilonen ist gemeinsam, dass sie in 5-Position eine Ketogruppe ($X = \text{Carbonyl}$) und am C15-Atom einen Wasserstoff tragen ($R^3 = H$). Die vorliegende Erfindung betrifft nun Epothilone, die im Unterschied zum bekannten Stand der Technik entweder

- (1) für X eine Sulfoxidgruppe oder
- (2) am C15-Kohlenstoffatom mit R^3 eine Alkyl- oder Alkenylgruppe oder
- (3) sowohl eine Sulfoxidgruppe X als auch eine Alkyl- oder Alkenylgruppe als Rest R^3 aufweisen.

Die Erfindung betrifft also Epothilone der folgenden allgemeinen Formel I:



I

mit den folgenden Bedeutungen:

$X = >C=O$ oder $>S=O$

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder C_{2-6} Alkenyl

$R^2 = H$ oder C_{1-6} -Alkyl

$Y-Z = >C=C<$ oder $>\underline{C-O-C}<$ (Epoxidring)

$R^3 = H$, C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl

$R^4 =$ Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder $-C(R^5)=CH-R^6$,

wobei

$R^5 = H$ oder CH_3 und

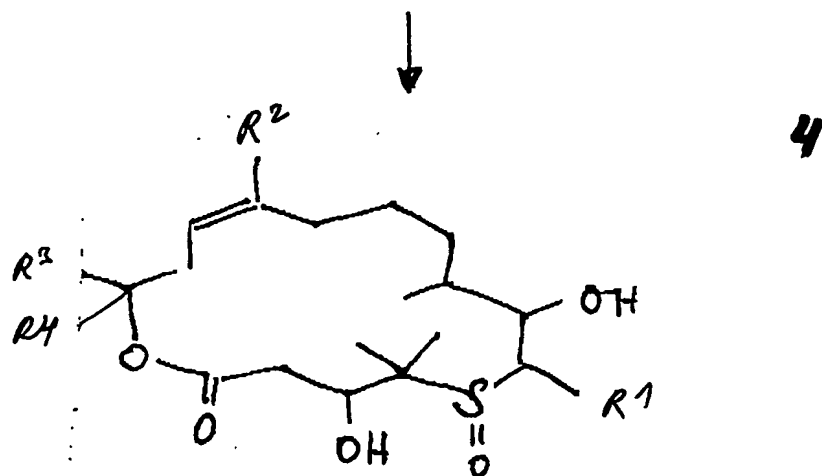
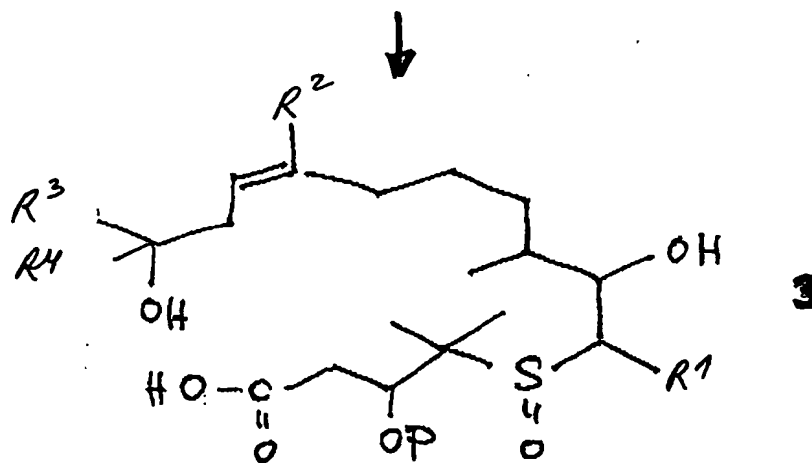
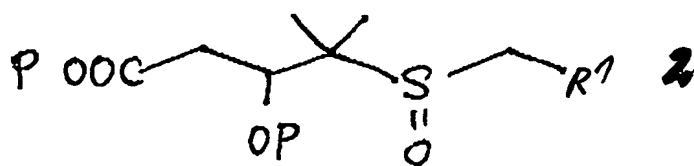
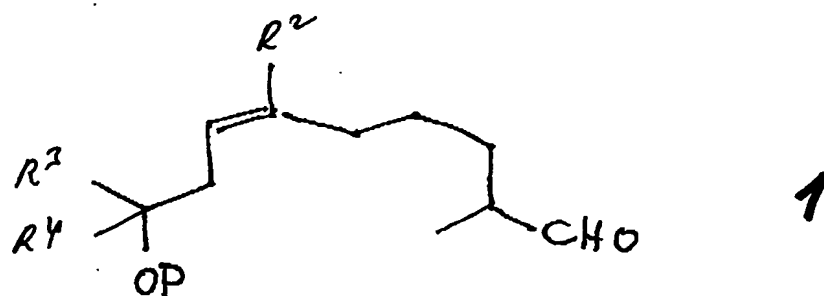
$R^6 =$ Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht $>C=O$ bedeutet, wenn $R^3 = H$ ist.

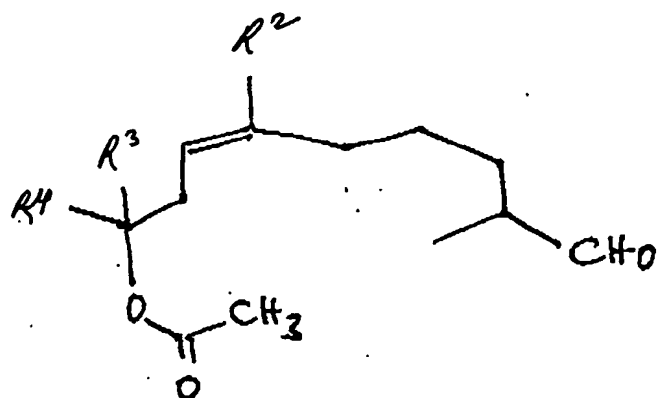
Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit $Z-Y = >C=C<$ kann aus einer Verbindung der Formel 1 durch Aldolreaktion mit einer Verbindung der Formel 2 hergestellt werden. In dem nachfolgenden Reaktionsschema bedeutet P eine in der Epothilon-Chemie übliche Schutzgruppe, beispielsweise eine Silylgruppe. Danach setzt man die erhaltene Verbindung der Formel 3 unter Ringschluss (Lakton-Bildung) zu einer Verbindung der Formel 4 um.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit $Y-Z = >\underline{C-O-C}<$ (Epoxidring) kann man dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel 5 mit einer Verbindung der Formel 6 in einer Aldolreaktion umsetzt. Die resultierende Verbindung der Formel 7 kann man nach Freisetzung der Aldehydgruppe aus dem Acetal in einer Aldolreaktion zyklisieren, wonach man das erhaltene Lakton in 12,13-Stellung einer Epoxydierung unterwirft.

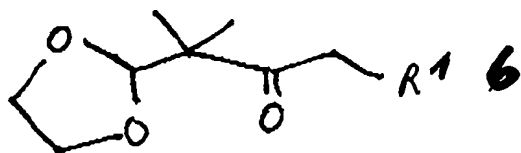
4



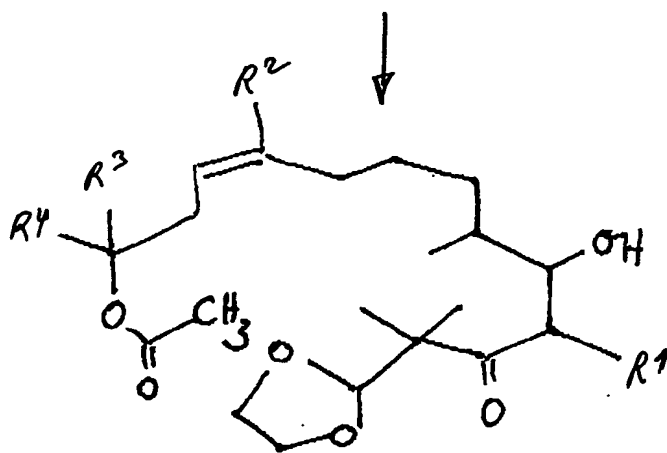
5



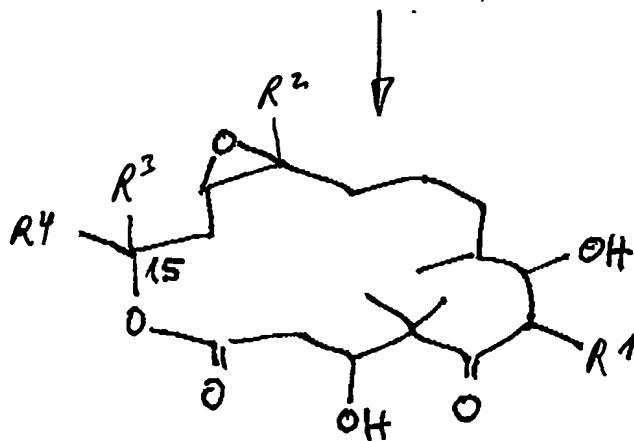
5



7



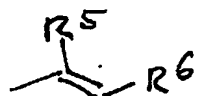
8



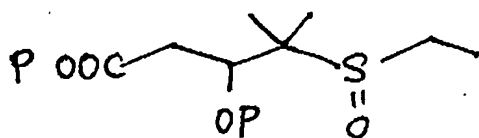
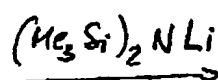
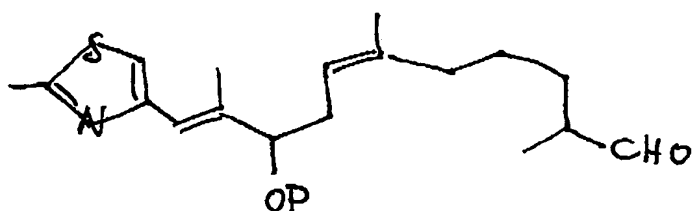
Nachstehend wird die Erfindung durch 2 Synthesebeispiele
näher erläutert.

7

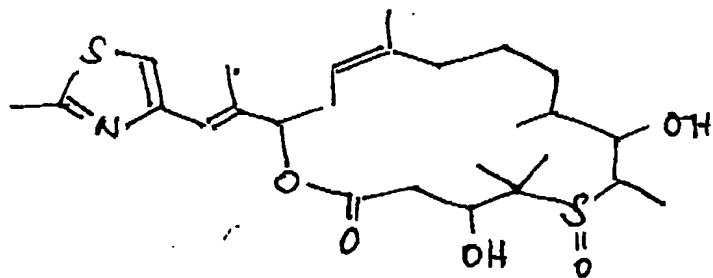
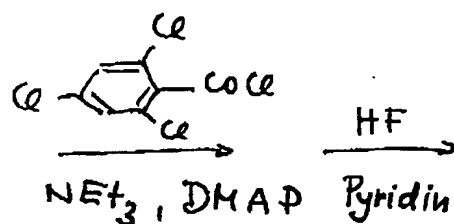
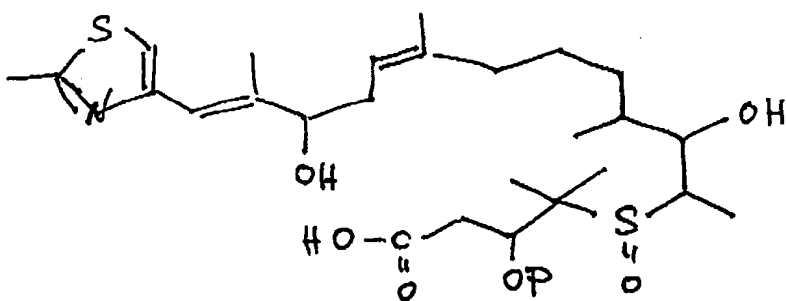
Synthesebeispiel Ia: X = SO, R¹, R² = CH₃

$z-y = C=C$, $R^3 = H$, $R^4 =$ 

mit $R^5 = CH_3$, $R^6 = 4-(2\text{-Methylthiazolyl})$

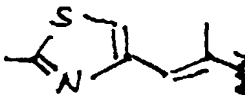


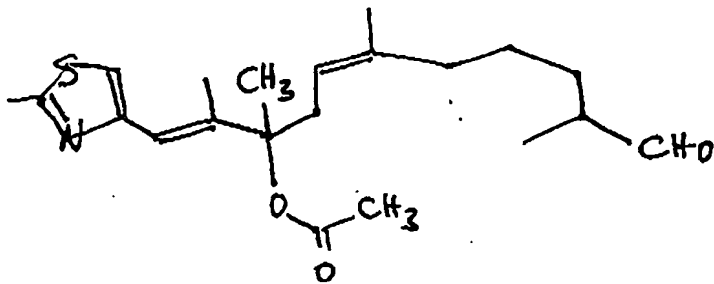
P = Schutzgruppen, z.B. Silyl



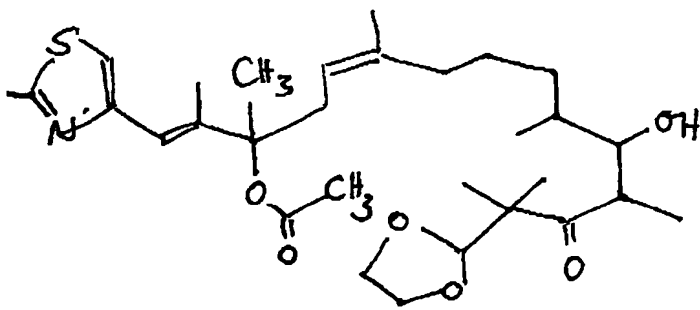
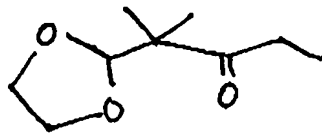
= 5-Thiaepokilon D

Synthesebeispiel Ib: $X = C=O$, $R^1, R^2 = CH_3$,

$z-y = >\overset{O}{\underset{||}{C}}-\overset{O}{\underset{||}{C}}<$, $R^3 = CH_3$, $R^4 =$ 



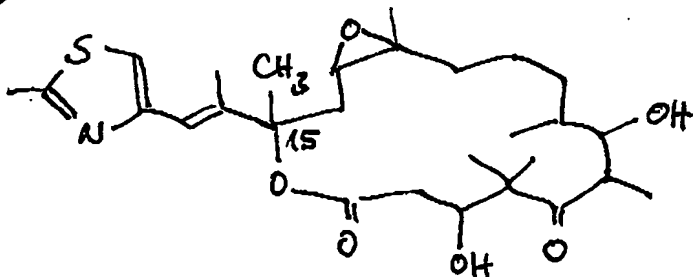
LDA \longrightarrow



1. Cerammon-
nitrat \longrightarrow

2. + Bn Li

3. Dimethyldioxiran



= 15-Methyl epothilone B

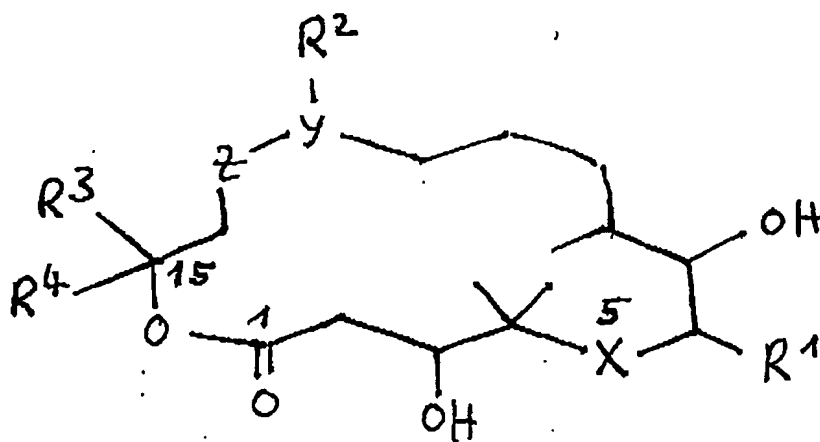
Unser Zeichen: 13171

Neue Deutsche Patentanmeldung

Hoefle

Patentansprüche

1. Epothilon der allgemeinen Formel (I):



I

mit den folgenden Bedeutungen

$X = >C=O$ oder $>S=O$ und/oder

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl und/oder

$R^2 = H$ oder C_{1-6} -Alkyl und/oder

$Y-Z = >C=C<$ oder $>\underline{C-O-C}<$ (Epoxidring) und/oder

$R^3 = H$, C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl und/oder

$R^4 =$ Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder $-C(R^5)=CHR^6$, wobei

$R^5 = H$ oder CH_3 und

$R^6 =$ Aryl oder Heteroaryl,

wobei für $X = >C=O$ nicht $R^3 = H$ ist,

sowie eine, mehrere oder alle denkbaren Kombinationen der Reste X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und $Y-Z$.

2. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei R^4 um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Bicycloaryl- oder Bicycloheteroarylrest handelt.

3. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei R^6 um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Aryl- oder Heteroarylrest handelt.

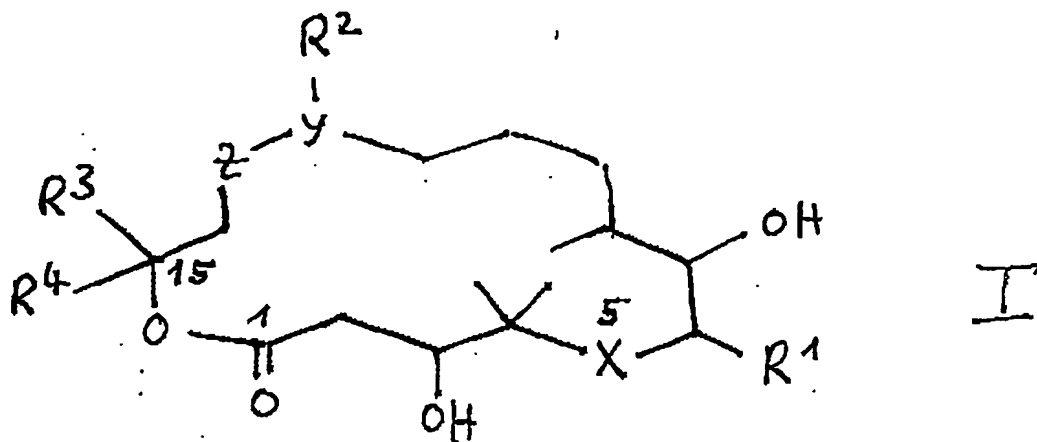
4. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Heteroarylrest um einen monocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromat handelt, der ein oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann.

5. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Arylrest um einen Heteroaromaten mit einem oder mehreren und insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen handelt.

6. Mittel zur Krebstherapie und/oder zur Behandlung sonstiger Zellwachstumsstörungen, bestehend aus oder enthaltend ein oder mehrere Epothilone gemäß einem der vorhergehenden Ansprüchen neben üblichen Hilfsstoffen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone gemäß Formel I



mit den folgenden Bedeutungen:

X = >C=O oder >S=O

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder C_{2-6} Älkenyl

$$R^2 = \text{H oder } C_{1-6}\text{-Alkyl}$$
$$Y-Z = >C=C< \text{ oder } >\underline{C-O-C}< \text{ (Epoxidring)}$$

$R^3 = H, C_{1-6}\text{-Alkyl oder } C_{2-6}\text{-Alkenyl}$

R^4 = Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder $-C(R^5)=CH-R^6$,

wobei

$$R^5 = H \text{ oder } CH_3 \text{ und}$$

R^6 = Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht $>C=O$ bedeutet, wenn $R^3 = H$ ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.